Synthese zweier Methoxymethylenphenanthrone und ihr Vergleich mit Colchicin

Teildruck
der
Inauguraldissertation
zur
Erlangung der philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der
Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von
KUNO MEYER
aus Trins (Grb.)

CITY-DRUCK AG., ZÜRICH 1

1944

Genehmigt von der
Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät

auf Antrag der Herren Professoren
T. REICHSTEIN und K. LEUPIN

Basel, den 2. Juli 1942.

Prof. Dr. A. PORTMANN
Dekan.

Herrn Kuno Meyer wurde von der Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 2. VII. 1942 erlaubt, diesen Teildruck seiner am 2. VII. 1942 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

Synthese zweier Methoxymethylenphenanthrone und ihr Vergleich mit Colchicin

kann eingesehen oder entliehen werden:

1. im Pharmazeutischen Institut der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.

Separatabdruck aus „Pharmaceutica Acta Helvetiae"
Band 19 Heft 4 Jahr 1944

Meiner lieben Frau

und dem Andenken meiner Eltern

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die vorliegende Arbeit wurde in der Pharmazeutischen Anstalt der Universität Basel ausgeführt.

Meinem sehr verehrten Lehrer

Herrn Professor T. REICHSTEIN

möchte ich an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank aussprechen für die stets gewährte Hilfe und die vielen Anregungen, die ich von ihm empfangen durfte.

Synthese zweier Methoxymethylenphenanthrone und ihr Vergleich mit Colchicin.

Das Alkaloid[1] Colchicin ist der Hauptwirkstoff der Liliacee *Colchicum autumnale* und verwandter Arten. Besonders reich an dieser Substanz sind die Samen der Pflanze. Diese oder das daraus bereitete Colchicin sind daher heute in den meisten Ländern offizinell. Als Indikationsgebiet kommen vor allem arthritische Leiden in Betracht, wobei jedoch für die Anwendung die außerordentlich hohe Giftigkeit des Stoffes sehr nachteilig ist.

In den letzten Jahren hat aber vor allem eine andere Eigenschaft des Colchicins das Interesse zahlreicher Biologen in hohem Maße auf sich gelenkt, und zwar seine spezifische Wirkung auf die Vorgänge bei der Zellteilung[2], die, soweit bisher bekannt, von keinem anderen Stoff in diesem Maße erreicht wird. Die Wirkung des Colchicins ist höchst charakteristisch: schon sehr geringe Konzentrationen hemmen die Mitose der meisten tierischen und pflanzlichen Zellen[3] in einem ganz bestimmten Stadium, der frühen Metaphase. Dieser Zustand bleibt längere Zeit bestehen, worauf die so gehemmte Zelle in den meisten Fällen (vor allem bei Tieren) abstirbt. Bisweilen jedoch (besonders bei Pflanzen) überlebt

[1] Die Bezeichnung des Colchicins als Alkaloid ist zweckmäßig, wenn auch nicht ganz richtig, da Colchicin kein basischer, sondern ein neutraler Stoff ist.

[2] *W. E. Dixon*, A Manuel of Pharmacology, London 1905. *W. E. Dixon*, *W. Malden*, J. Physiol. *37*, 50 (1908); *A. P. Dustin*, *F. J. Lits*, Bull. Acad. R. Méd. Belg. *14*, 487 (1934), C. R. Soc. Biol. *115*, 1421 (1934). Arch. Internat. Méd. Exper. *11*, 811 (1936), Arch. exper. Zellforsch. *22*, 395 (1938), *R. J. Ludford*, Arch. exper. Zellforsch. *18*, 411 (1936), *B. R. Nebel*, *M. L. Ruttle*, Journ. Hered. (Am.) *29*, 3 (1938).

[3] Bei Pilzen und Bakterien scheint Colchicin keine Wirkung auf die Mitose zu haben. Vgl. *O. W. Richards*, Journ. Bacteriol. (Am.) *36*, 187 (1938); *A. F. Blakeslee*, Amer. Journ. Botany *26*, 163 (1939); *R. Bauch*, Naturwiss. *29*, 503, 687 (1941); *M. V. Walker*, *G. P. Youmans*, Proc. Soc. Exp. Biol. Méd. *44*, 271 (1940); *M. V. Jennison*, J. Bacteriol. (Am.) *39*, 20 (1940).

sie und kann den Teilungsvorgang doch durchsetzen[4], was künstlich durch Zusatz von Wuchsstoffen begünstigt werden kann[5]. Die Teilung kann dabei normal erfolgen oder auch zu di- oder polyploiden Formen führen[6]. Diploide Formen entstehen, wenn sich die Chromosomen zwar noch teilen, aber nicht mehr auseinanderweichen, sondern in einem Kern zusammenbleiben, der dann die doppelte Anzahl von Chromosomen enthält. Die Chromosomenteilung ohne Bildung neuer Kerne und Zellwände kann auch noch weitergehen, sodaß höherploide Zellverbände und (bei Pflanzen) Adventivknospen entstehen. Man kann so bei Pflanzen auf verhältnismäßig einfache Weise Mutanten mit der doppelten Chromosomenzahl erhalten[7, 8, 9]. Solche künstlich erzeugte Formen können unter Umständen landwirtschaftlich sehr wertvolle Eigenschaften besitzen[8, 9, 10, 11]. Von praktischer Bedeutung ist besonders die Colchicinbehandlung auch für die Züchtung von Hybriden aus Eltern mit verschiedener Chromosomenzahl. Die Bastarde sind oft unfruchtbar, während durch Colchicinbehandlung eine Verdoppelung der Chromosomen und dadurch Fruchtbarkeit und Konstanz erzielt werden kann[12].

Eine interessante praktische Anwendungsmöglichkeit ergab sich für das Colchicin ferner als Hilfsmittel zum Studium hormonal bedingter Wachstumsvorgänge bei Tieren. Durch Colchicinvergiftung erfolgt, wie oben erwähnt, im wachsenden Gewebe eine Anhäufung von Zellen im Stadium der Metaphase. Die Auszählung dieser Mitosen ergibt ein Maß für die Wachstumsintensität des betreffenden Gewebes. Darauf läßt sich ein einfacher Schnelltest zur Bestimmung der Wirksamkeit von Hormonen gründen, die das Wachstum bestimmter Organe auslösen, indem man Hormon und Colchicin verabreicht und nach einer bestimmten Zeit in dem zu prüfenden Organ die Mitosen auszählt[13].

Da die Wirkung des Colchicins vor allem auf die in Teilung befindlichen Zellen gerichtet ist, während ruhende Zellen gegen das Gift viel weniger empfindlich sind, so ist besonders eine Beeinflussung von wach-

[4] *O. Bucher*, Schweiz. Med. Wschr. *70*, 910 (1940).

[5] *V. Glotov*, C. R. (Doklady) Acad. Sci. URSS. *24* (N. S. 7) 400 (1939), C. *1940*, I. 2330.

[6] *A. F. Blakeslee, A. G. Avery*, Journ. Hered. (Am.) *28*, 393 (1937).

[7] *M. Simonet*, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. *207*, 1126 (1938), C. 1939, II, 1902.

[8] *D. Kostoff*, Nature (London) *1942*, 1117 (1938).

[9] *Y. Noguti, K. Okuma* u. *H. Oka*, Jap. J. Botany, *10*, 309 (1939), C. *1940*. I. 2330.

[10] *D. Kostoff*, Current Sci. *6*, 549 (1938).

[11] *G. D. Karpechenko*, C. R. (Doklady) Akad. Sci. URSS. *27* (N. S. 8) 47 (1940), C. 1941, I. 2814 beschreibt z. B. eine so gezüchtete 6zeilige Gerste, deren Tausendkorngewicht eine 50prozentige Steigerung erfahren hatte.

[12] Vgl. z. B. die günstigen Ergebnisse mit Hybriden von Baumwolle, *K. C. Amin*, Current Sci. *9*, 74 (1940) C. 1940. I. 3802 und viele andere, z. B. *T. Boas, R. Gistl*, Protoplasma, *33*, 301 (1939), C. *1940*. I. 2006; *A. R. Zhebrak*, C. R. (Doklady), Acad. Sci. URSS. *25*, (N. S. 7) 53 (1939), C. 1940, II. 1453, *A. R. Zhebrak, M. M. Rzaev*, daselbst *26*, (N. S. 8), 159 (1940) C. *1940*. II. 644; *A. S. Kasparyan*, daselbst *26* (N. S. 8), 169 (1940) C. *1940*. II. 644.

[13] *E. Allen, G. M. Smith, W. U. Gardner*, Endocrinology (Am.) *21*, 412 (1937); *C. P. Leblond, P. Allen*, C. R. Soc. Biol. Paris *124*, 1190 (1937). *P. Bastenic, S. Zylberszac*, C. R. Soc. Biol. Paris, *126*, 822, 891 (1937). *P. Bastenic, S. Zylberszac, A. P. Dustin*, C. R. Soc. Biol. Paris, *126*, 1283 (1937); *W. Fleischmann, S. Kann*, Biochem. Z. *296*, 373 (1938).

sendem Gewebe zu erwarten, wie beispielsweise von Embryonal- und Krebsgewebe. Versuche zur Therapie bösartiger Geschwülste an Tier[14] und Mensch[15] mit Colchicin allein sowie in Kombination mit Bestrahlung[16] sind daher vielfach unternommen worden. Obwohl eine Rückbildung der Tumoren verschiedentlich beobachtet wurde[17], waren in andern Fällen die Ergebnisse nicht befriedigend[18], und es scheint, daß die Schädigung des malignen Gewebes nicht spezifisch genug ist, um das Colchicin für diesen Zweck beim Menschen anzuwenden[19].

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Colchicin allgemein biologisch sowie pharmazeutisch eine äußerst interessante Substanz darstellt, auch wenn seine außerordentlich hohe Giftigkeit ein großes Hindernis für viele biologische Versuche, insbesondere aber für die meisten therapeutischen Anwendungen beim Menschen darstellt. Aus diesen und anderen Gründen wurde schon verschiedentlich nach Substanzen gesucht, die zwar die typische Colchicinwirkung besitzen, jedoch allgemein weniger toxisch sind. Ob die Auffindung solcher Stoffe überhaupt möglich ist, ob nicht vielmehr gerade die Einwirkung auf die Mitose der Hauptgrund für die hohe Toxizität des Colchicins ist, bleibt allerdings offen. Immerhin bietet es auch sonst genügend Interesse festzustellen, welche Gruppierungen im Molekül des Colchicins vor allem für die typische Wirkung verantwortlich sind.

Die Prüfung dieser Frage ist bereits von verschiedenen Seiten in Angriff genommen worden. Störungen der Mitose können durch chemisch ganz verschiedenartig gebaute Stoffe hervorgerufen werden, so zum Beispiel durch Acenaphten (I)[20], Natriumkakodylat (II)[21], Trypaflavin (III)[22], cancerogene Kohlenwasserstoffe[23], steroide Hormone[24] und andere Sterin-Derivate[25], Narkotin (IV)[26], ein Oxydationsprodukt des Adrenalins[27] sowie

[14] *A. P. Dustin*, Bull. Acad. Roy. Méd. Belg. [5] *13*, 585 (1933), C. 1934. I. 2452. *E. Amoroso*, Nature (London) *135*, 266 (1935). Veterinary J. *91*, 86 (1935). C. 1935. I. 3294; *A. Peyron*, Bull. Assoc. Franc. Etude Canc. *25*, 874 (1936). *C. Dittmar*, Z. Krebsforsch. *49*, 515 (1939), C. 1940. I. 1510. *F. J. Lits, A. Kirschbaum, L. C. Strong*, Amer. J. Canc. *34*, 196 (1938), C. 1939. I. 438.

[15] *A. W. Oughterson, R. Tennant jr., J. W. Hirschfeld*, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. *36*, 661 (1937), C. 1939. I. 1999.

[16] Da die in Teilung begriffenen Zellen gegen Bestrahlung besonders empfindlich sind, lag es nahe anzunehmen, daß Colchicin die Wirkung der Bestrahlung erhöht, da es den Teilungsvorgang lange Zeit in der empfindlichen Metaphase festhält. Versuche beschreiben *M. F. Guyer, P. E. Claus*, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. *42*, 565 (1939), C. 1941. I. 2951. *F. Th. v. Brücke, E. F. v. Hueber*, Klin. Wschr. *18*, 1160 (1939).

[17] *M. F. Guyer, P. E. Claus*, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. *43*, 272 (1940), C. 1940. II. 1593.

[18] *R. J. Ludford*, Arch. exp. Zellforsch. *18*, 411 (1936), C. 1937. I. 3160.

[19] Vgl. z. B. *L. Seed, D. P. Slaughter, L. R. Limarzi*, Surgery *7*, 696 (1940), C. 1940. II. 2314.

[20] *K. Kostoff*, Nature (London) *141*, 1144 (1938); *142*, 753 (1938). *B. R. Nebel*, Nature (London) *142*, 257 (1938).

[21] *A. P. Dustin, Ch. Gregoire*, Bull. Acad. Roy. Méd. Belgique [5] *13*, 585 (1933), C. *1934*. I. 2452.

[22] Vgl. [4], [21] sowie *H. Lettré*, Z. physiol. Chem. *271*, 192 (1941).

[23] *W. v. Moellendorf*, Klin. Wschr. *18*, 1098 (1939); Z. Zellforsch. *29*, 706 (1939).

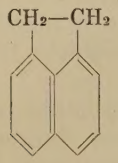
[24] Vgl. [23] sowie *H. Lettré*, Z. physiol. Chem. *278*, 201 (1943).

[25] *H. Lettré*, Z. physiol. Chem. *278*, 206 (1943).

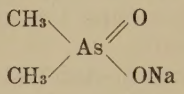
[26] *H. Lettré, M. Albrecht*, Naturwiss. *30*, 184 (1942).

[27] *H. Lettré, M. Albrecht*, Z. physiol. Chem. *271*, 200 (1941), C. *1942*. I. 1640.

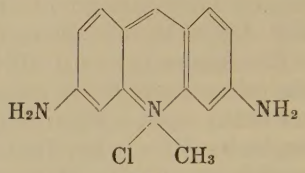
auch eine Anzahl weiterer Stoffe[28], doch ist die Wirkung meistens viel schwächer als bei Colchicin oder setzt wie beim Trypaflavin in einer anderen Phase ein, indem bereits der Beginn der Kernteilung gehemmt wird.



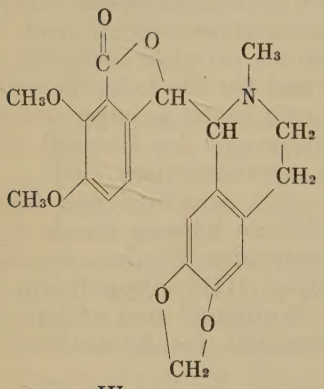
I



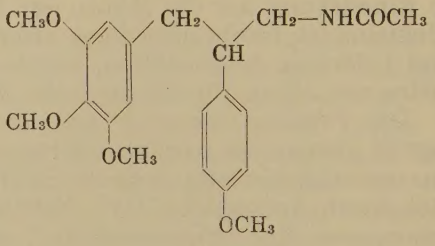
II



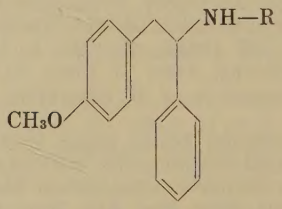
III



IV



V



VI (R = H)
VII (R = —COCH$_3$)

Interessante Ergebnisse brachte die Prüfung von Abbauprodukten des Colchicins sowie von synthetischen Stoffen, die in ihrer chemischen Konstitution dem Colchicin verwandt sind. So zeigten *Brues* und *Cohen*[29], daß das durch saure Hydrolyse aus Colchicin (VIII) leicht erhältliche Colchicein (IX)[30] bei der Prüfung an regenerierender Rattenleber erst mit

[28] *K. Chodkowski*, Protoplasma *28*, 597 (1937). *A. Smuck*, *A. Gusseva*, C. R. (Doklady) Acad. Sci. URSS. *24*, 441 (1940), C. *1941*. I. 3522.
[29] *A. M. Brues*, *A. Cohen*, Biochem. J. *30*, 1363 (1936); C. *1936*. II. 2944.
[30] *S. Zeisel*, Monatshefte f. Chemie, *7*, 557 (1886). *E. Boyland*, *E. H. Mawson*, Biochem. J. *32*, 1204 (1938).

0,8 mg pro 100 g Ratte eine Hemmung der Mitose hervorruft, somit 30- bis 40mal schwächer wirkt als Colchicin. Aehnlich wirkte N-Acetyl-colchinol (XII)[39], während sein Methyläther (XIII)[39] sogar 400mal schwächer war als Colchicin; auch andere Abbauprodukte des Colchicins wurden von ihnen geprüft. *Cook* und *Engel*[31] bereiteten ferner den Stoff (V) und fanden ihn bei der Prüfung an Rattenleber als schwach wirksam. Dagegen erwies sich derselbe Stoff in Versuchen von *Lettré* und *Fernholz*[32] in einem anderen sehr empfindlichen Test als völlig unwirksam.

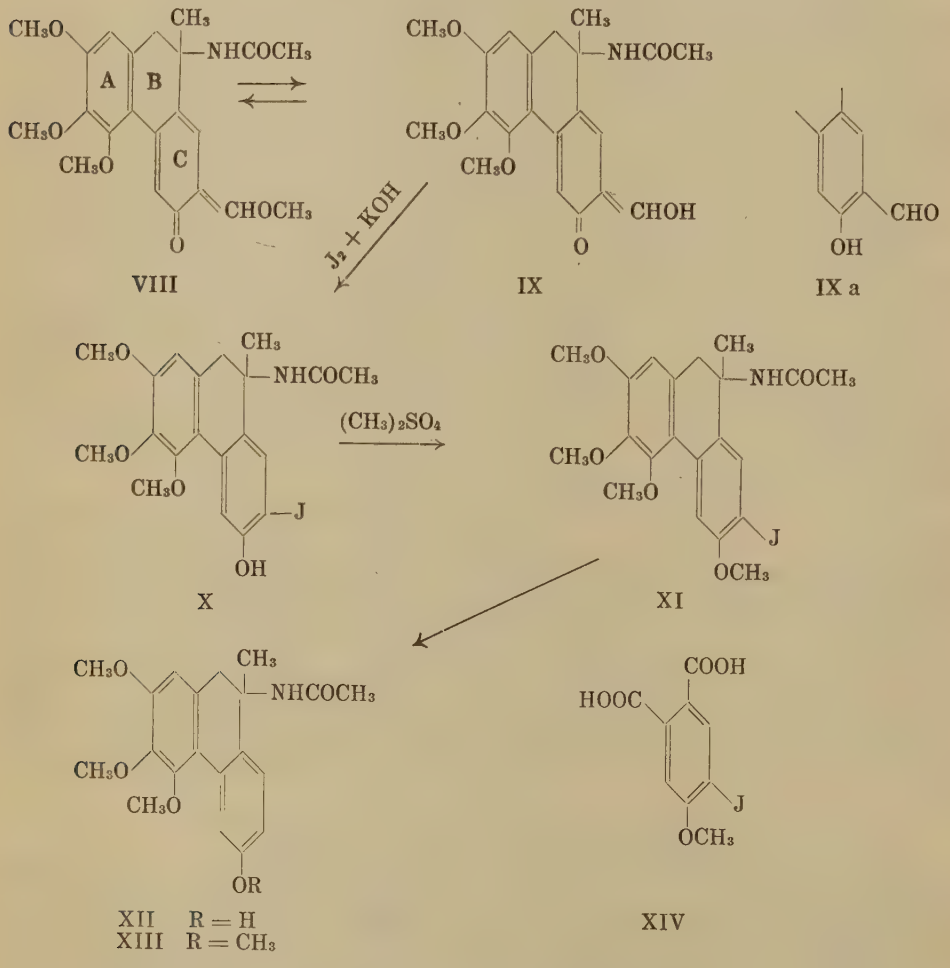
In jüngster Zeit berichteten *Lettré* und Mitarbeiter[33] über α-Phenyl-β-[p-methoxyphenyl]-äthylamin (VI) und sein Acetat (VII) und über ihre Wirkung auf die Mitose von in vitro gezüchteten Zellen (Hühnerherzfibroblasten). Mit diesem empfindlichen Test konnten sie feststellen, daß (VI) etwa 125mal und (VII) etwa 250mal schwächer wirksam sind als Colchicin (VIII). In der letzten Mitteilung geben *Lettré* und *Fernholz*[32] einen ausführlichen Ueberblick über den derzeitigen Stand der Untersuchungen, wobei sich bestätigt, daß das α-Phenyl-β-[p-methoxy-phenyl]-äthylamin(VI) offenbar das einfachste Mitosegift ist, das sich vom «Colchicintyp» ableitet.

Eine gewisse Schwierigkeit zur Bereitung geeigneter Modellsubstanzen ergibt sich aus dem Umstand, daß die Formel des Colchicins nicht ganz sicher ist. Isoliert wurde dieser Stoff bereits im Jahre 1883 von *Zeisel*[34], der auch eine Reihe sorgfältiger Untersuchungen[35] an ihm durchführte. Diese wurden später besonders von *Windaus* und Mitarbeitern[36-44] fortgesetzt und führten 1924[40] zur Aufstellung der auch heute noch am besten begründeten Formel (VIII) für diesen Stoff. Dabei hebt aber *Windaus* selbst einige Tatsachen hervor, die in Widerspruch zu dieser Formel stehen, es sind zur Hauptsache die folgenden.

Durch vorsichtige saure Hydrolyse des Colchicins tritt leicht Entmethylierung ein unter Bildung von Colchicein (IX)[30]. Dieses enthält noch die intakte Struktur des Colchicins, denn es läßt sich durch Methylierung mit Methyljodid wieder in dieses zurückverwandeln[45]. Es ist aber leicht ersichtlich, daß Colchicein nach Formel (IX) lediglich die Enolform eines aromatischen o-Oxyaldehyds (IXa) darstellt, und es müßte also entsprechend dieser Formel (IXa) leicht mit Carbonylreagenzien reagieren und zudem bei der Methylierung nicht (VIII), sondern den Methyläther von (IXa) liefern. Nun verhält sich Colchicein zwar teilweise wie ein wahres Enol, denn es gibt mit Eisen-(III)-chlorid eine intensiv grüne Farbreaktion und

[31] *J. W. Cook, L. L. Engel*, J. chem. Soc. London, *1940*, 198.
[32] *H. Lettré, H. Fernholz*, Z. physiol. Chem. *278*, 175 (1943).
[33] *H. Lettré, M. Albrecht, H. Fernholz*, Naturwiss. *29*, 390 (1941), Zschr. Angew. Chem. *54*, 301 (1941).
[34] *S. Zeisel*, Monatshefte f. Chemie *4*, 162 (1883).
[35] *S. Zeisel*, Monatshefte f. Chemie *7*, 557 (1886), *9*, 1, 865 (1888), *34*, 1181, 1327, 1339 (1913).
[36] *A. Windaus*, Sitzungsber. d. Heidelberger Akad. Mathem. Nat. Klasse *1910*, 2. Abhandlg., C. *1911*. I. 1637.
[37] *A. Windaus*, daselbst *1911*, 2. Abhandlg. C. *1911*. I. 1638.
[38] *A. Windaus*, daselbst *1914*, 18. Abhandlg. C. *1914*. II. 1455.
[39] *A. Windaus*, daselbst *1919*, 16. Abhandlg.
[40] *A. Windaus*, Liebigs Annalen *439*, 59 (1924), C. 1924. II. 2164.
[41] *A. Windaus, W. Bickel*, Ber. deutsch. chem. Ges. *57*, 1871 (1924).
[42] *A. Windaus, H. Jensen, A. Schramme*, Ber. deutsch. chem. Ges. *57*, 1875 (1924).

reagiert auch leicht sauer, hingegen liefert es bei der Methylierung mit Methyljodid, wie erwähnt, nicht den Methyläther eines Oxyaldehyds (IXa), sondern wieder Colchicin[45] (VIII), und es wird vor allem von Semicarbazid und von Hydroxylamin nicht angegriffen. Eine stichhaltige Erklärung dieser Widersprüche steht noch aus. Die interessanten Versuche von *Bursian*[43], der auch die Absorptionsspektren des Colchicins[46] und Colchiceins vergleicht, vermögen auch keine definitive Klärung herbeizuführen.



[43] *K. Bursian*, Ber. deutsch. chem. Ges. *71*, 245 (1938).
[44] *R. Grewe*, Ber. deutsch. chem. Ges. *71*, 907 (1938).
[45] *G. Johanny, S. Zeisel*, Monatshefte f. Chemie *9*, 865 (1888).
H. Lettré, H. Fernholz[32] fanden dagegen, daß sich aus Colchicein mit Diazomethan nur ein amorphes Produkt bildet, aus dem sie bei Kristallisationsversuchen mit Chloroform *kein* kristallisiertes Colchicin erhalten konnten. Wir haben einen analogen Versuch durchgeführt und fanden, daß Colchicein bei der Methylierung mit Diazomethan ein

Unbestritten und gut begründet ist in der Colchicinformel (VIII) der Bau des aromatischen Ringes A durch Isolierung von 3, 4, 5-Trimethoxyphthalsäure beim oxydativen Abbau[36]. Auch die Struktur des Ringes B entsprechend der Formulierung in (VIII) ist von *Windaus*[41] weitgehend wahrscheinlich gemacht worden[47]. Die oben angedeuteten Widersprüche betreffen somit vor allem den Ring C. Seine Formulierung stützt sich zur Hauptsache auf einen Abbau des Colchicins zum 9-Methylphenanthren[40] sowie auf die folgenden Resultate:

Durch Behandlung des Colchiceins (IX) mit Jod und Kalilauge erhielt *A. Windaus*[38] das N-Acetyl-jod-colchinol (X), dessen Konstitution gut begründet ist. Der Stoff besitzt entsprechend der angegebenen Formel die Eigenschaften eines Phenols und liefert bei der Methylierung den Methyläther (XI)[39]. Dieser ließ sich oxydativ zu einer Jod-methoxyphthalsäure abbauen[39], die nach *Grewe*[44] identisch ist mit synthetisch bereiteter 5-Jod-4-methoxy-phthalsäure (XIV). Dadurch ist der Bau des Ringes C im N-Acetyl-jod-colchinol (X) weitgehend bewiesen.

Will man also annehmen, daß Colchicin und Colchicein nicht die angegebenen Formeln (VIII) und (IX) besitzen, so ist am ehesten daran zu denken, daß Ring C darin falsch formuliert ist und daß dieser erst bei der Behandlung mit Jod und Kalilauge in den 6-Ring des N-Acetyl-jod-colchinols (X) übergeht.

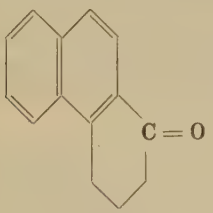
Die im nachfolgenden beschriebenen, bereits vor einigen Jahren durchgeführten Untersuchungen sollten ebenfalls einen Beitrag zur Abklärung der Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und Wirkung auf die Zellteilung erbringen. Von der erwähnten Tatsache ausgehend, daß bereits beim Acenaphthen (1), also einer stickstoffreien Verbindung, Andeutungen einer Colchicinwirkung beobachtet wurden und anderseits schon beim Uebergang von Colchicin (VIII) zum Colchicein (IX) ein sehr merklicher Aktivitätsverlust eintritt, der darauf hindeutet, daß die Methoxymethylengruppe für die Wirkung wichtig ist, stellten wir uns die Aufgabe, die zwei relativ einfach gebauten Oxymethylenketone (XVII) und (XVIII) sowie ihre zwei Methyläther (XIX) und (XX) zu bereiten und ihre Wirkung auf die Zellteilung zu prüfen. Gleichzeitig sollte das Verhalten der einfachen Modelle (XVII) und (XVIII) gegenüber verschiedenen Reagenzien mit demjenigen des Colchiceins (IX) verglichen werden, insbesondere sollte festgestellt werden, ob sich dabei einfache Abbaumethoden auffinden lassen, die zur Prüfung der Colchiceinformel (IX) geeignet wären.

Gemisch liefert, aus dem sich zwar nicht aus Chloroform, wohl aber aus Essigester etwas kristallisiertes Colchicin abscheiden läßt. Die Hauptmenge blieb dagegen auch bei uns amorph. Dieses amorphe Produkt zeigte in Chloroform eine erheblich stärkere Linksdrehung als Colchicin, besaß aber dieselbe analytische Zusammensetzung wie dieses und gab bei milder saurer Hydrolyse in guter Ausbeute reines Colchicein. Essigester ist zur Kristallisation von chloroformfreiem Colchicin zuerst von *H. W. B. Clewer, S. J. Green, F. Tutin*, Journ. Chem. Soc. London, *107*, 839 (1915) empfohlen worden.

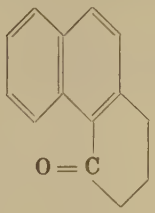
[46] Das Spektrum von Colchicin ist zuerst von *J. E. Purvis*, Journ. Chem. Soc. London *1927*, 2715, beschrieben worden.

[47] Demgegenüber weisen *A. Cohen, J. W. Cook, E. M. F. Roe*, J. Chem. Soc. London *1940*, 194, auf die Möglichkeit hin, daß entweder Ring B in Wirklichkeit ein 7-Ring sein könnte oder daß sich der Stickstoff an der Methylgruppe befindet.

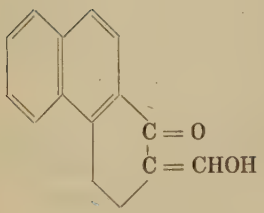
Für die genannten Versuche gingen wir von den zwei nach *Haworth*[48] leicht zugänglichen Tetrahydrophenanthronen (XIV) und (XV) aus.



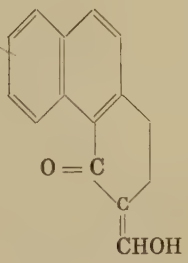
XV



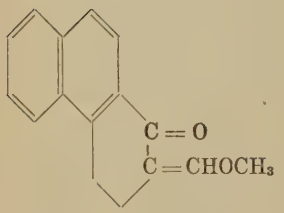
XVI



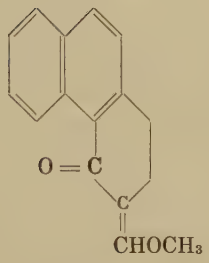
XVII



XVIII



XIX



XX

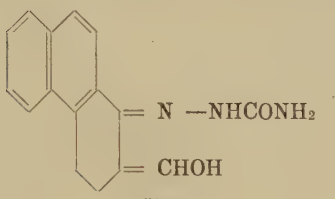
Durch Einwirkung von Ameisensäureester und Kalium-tert. amylat auf das 1-Keto-tetrahydro-phenanthren (XV) ließ sich das 2-Oxymethylen-1-keto-tetrahydro-phenanthren (XVII) relativ leicht in hellgelben Kristallen bereiten. Auch das analog aus (XVI) bereitete 3-Oxymethylen-4-keto-tetrahydro-phenanthren (XVIII) wurde nach einiger Mühe in Kristallen gewonnen, die etwas dunkler gefärbt waren. Beide Stoffe geben mit Eisen-(III)-chlorid in Dioxan-Wasser eine sehr intensive, schmutzigbraune-olivgrüne Färbung. Durch Methylierung mit Diazomethan ließen sich aus beiden Oxymethylenverbindungen die Methyläther in kristallisierter Form gewinnen. (XIX) war fast farblos, höchstens hell gelbstichig, (XX) etwas stärker gelb gefärbt. Durch Säuren werden die Methoxymethylenverbin-

[48] *R. D. Haworth*, Journ. Chem. Soc. London *1932*, 1125.

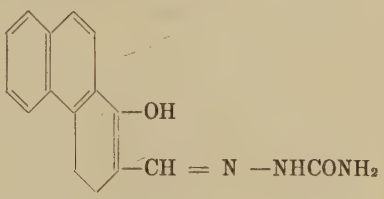
dungen sehr leicht gespalten. Die Eisen(III)-chlorid-reaktion ist im ersten Moment negativ, aber schon nach kurzer Zeit erscheint die Färbung der freien Oxymethylen-Verbindung, da die saure Reaktion des $FeCl_3$ für eine allmähliche Spaltung bei Zimmertemperatur genügt.

Alle vier Substanzen wurden von Herrn Prof. *M. Heitz*, Basel, hauptsächlich an den Wurzeln von Bohnenkeimlingen (Vicia faba) geprüft[49], doch konnte dabei keinerlei Colchicinwirkung beobachtet werden. Der Test ist allerdings nicht sehr empfindlich, und die Substanzen sind zudem in Wasser wenig löslich, sodaß nur relativ geringe Konzentrationen verwendet werden konnten. Es kann daher aus diesen Versuchen nur geschlossen werden, daß den Substanzen keine starke Wirkung zukommt.

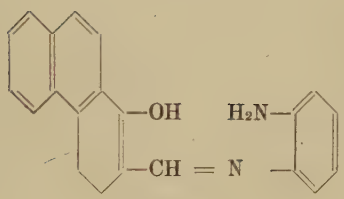
Für rein chemische Versuche wurde hauptsächlich das in größerer Menge bereitete Isomere (XVII) verwendet. Zunächst wurde festgestellt, daß der Stoff mit Semicarbazid sehr leicht ein Semicarbazon liefert, das noch eine braungrüne Eisen-(III)-chloridreaktion gab und für das somit die zwei Formeln (XXIa) oder (XXIb) in Frage kommen.



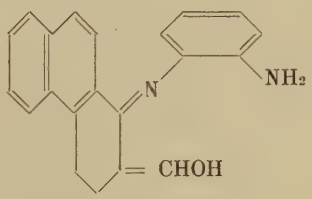
XXI a



XXI b



XXII a



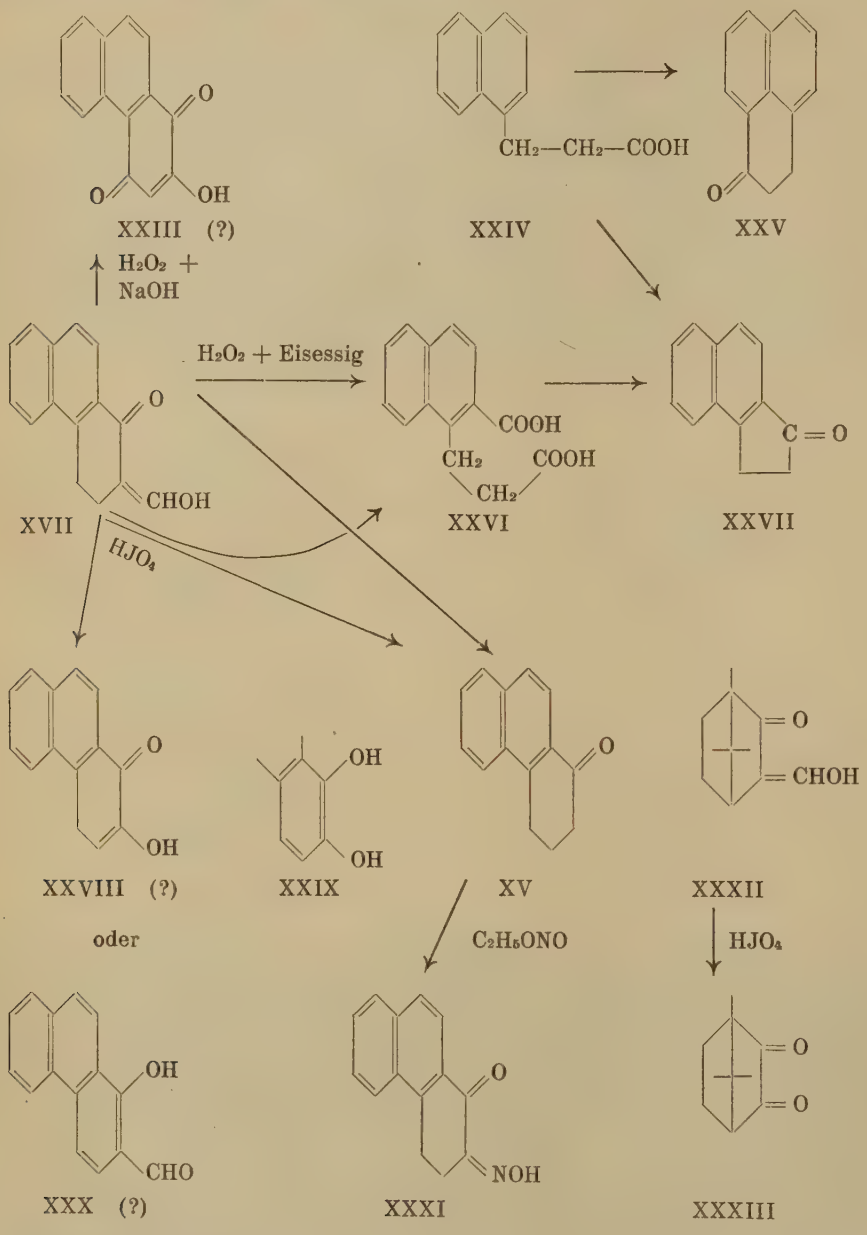
XXII b

Mit o-Phenylendiamin in Eisessig wird sofort ein in orange gefärbten Nadeln kristallisierendes Produkt erhalten, das die Zusammensetzung $C_{21}H_{10}ON_2$ besitzt und somit aus je 1 Mol der Komponenten unter Austritt von 1 Mol Wasser entstanden ist, sodaß als Konstitution die Formeln (XXIIa) oder (XXIIb) in Betracht kommen. Der Stoff gibt mit Ferrichlorid in Methanol-Wasser zunächst eine orangebraune Lösung, die beim Stehen braun-schwarz wird. Im Gegensatz dazu reagiert Colchicein weder mit Semicarbazid noch mit o-Phenylendiamin.

Bei Versuchen zum Abbau der Oxymethylen-Verbindung (XVII) mit Silberoxyd und Alkali konnten keine einheitlichen Produkte gefaßt werden, ebensowenig gelang dies bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat

[49] Wir danken Herrn Prof. *M. Heitz* für die Durchführung, sowie der Firma *J. R. Geigy*, Basel, für die Unterstützung dieser Versuche.

in Aceton sowie mit Chromsäure in Eisessig. Bessere Resultate lieferten Wasserstoffperoxyd sowie Perjodsäure.



Nach der Behandlung von (XVII) mit überschüssigem Wasserstoffsuperoxyd in Eisessig bei Zimmertemperatur während 48 Stunden ließen

sich in guter Ausbeute eine Säure (XXVI) und ein Neutralstoff isolieren. Der letztere erwies sich als identisch mit 1-Keto-tetrahydro-phenanthren (XV). Die Konstitution der Säure folgt daraus, daß sie beim Erhitzen mit Bleioxyd ein Keton (XXVII) liefert, das sich als identisch erwies mit einem nach *Fieser* und *Gates*[50] aus Naphthyl-l-propionsäure (XXIV) neben Perinaphthanon-(7) (XXV) bereiteten Vergleichspräparat von Benzhydrindon-(1) (XXVII). Anders verläuft die Oxydation von (XVII) mit Wasserstoffsuperoxyd in alkalischer Lösung. Als Hauptprodukt resultierte dabei eine orangerote, sauer reagierende Substanz, deren Analysenwerte auf die Bruttoformel $C_{14}H_8O_3$ stimmen, sodaß ihr vielleicht die Konstitution (XXIII) zukommen könnte.

Etwas komplizierter waren die Resultate bei der Oxydation von (XVII) mit Perjodsäure. Obwohl (XVII) in wässerigem Dioxan bei Zimmertemperatur recht genau ein Mol Perjodsäure verbraucht, liefert die präparative Aufarbeitung ein Gemisch verschiedener Substanzen. Neben etwas Säure (XXVI) wurden dabei phenolische und neutrale Produkte erhalten, die sich beide als jodhaltig erwiesen. Durch leichtes Wärmen mit Zinkstaub in Eisessig wurden sie von Jod befreit. Der Neutralstoff erwies sich hierauf als identisch mit dem Keton (XV). Der in verdünnter Lauge lösliche phenolische Körper, der das Hauptprodukt der Reaktion darstellt, aber nicht ganz leicht zu reinigen war, gab Analysenwerte, die gerade zwischen den für Formel (XXVIII) $C_{14}H_{10}O_2$ und Formel (XXX) $C_{15}H_{10}O_2$ berechneten lagen. Der Stoff gibt mit Ferrichlorid eine intensiv grüne Farbreaktion. Mit Semicarbazid wird ein Semicarbazon erhalten, wodurch Formel (XXIX), die mit (XXVIII) isomer ist, ausgeschlossen wird. Da anzunehmen ist, daß ein Stoff der Formel (XXVIII) unbeständig ist und sich leicht in (XXIX) umlagert, glauben wir, daß dem Oxydationsprodukt eher die Formel (XXX) zukommt. o-Phenylendiamin in Eisessig liefert leuchtend *rote* Kristallnädelchen, deren Analysenwerte erkennen lassen, daß sie aus je 1 Mol der Komponenten unter Austritt von nur *einem* Mol Wasser entstanden sind. Dies spricht ebenfalls zugunsten von Formel (XXX), da aus (XXVIII) unter Austritt von *2 Mol* Wasser ein Chinoxalinderivat zu erwarten gewesen wäre.

Wir versuchten die Konstitution des phenolischen Stoffes noch durch eindeutige Synthese zu entscheiden. Formel (XXVIII) entspricht dem Enol eines o-Diketons, das wie alle penta- und hexazyklischen o-Diketone praktisch vollständig enolisiert sein sollte. Durch Kondensation von (XV) mit Aethylnitrit in Gegenwart von Kalium-tert. amylat ließ sich das 2-Isonitroso-1-keto-tetrahydro-phenanthren (XXXI) bereiten. Alle Versuche, dieses Monoxim (XXXI) mit Salzsäure, Natriumnitrit in Eisessig oder mit Formaldehyd und Säure zu spalten, lieferten nur amorphe dunkle Produkte. In einem Modellversuch konnte jedoch gezeigt werden, daß Oxymethylencampher (XXXII) durch Perjodsäure in Campherchinon (XXXIII) übergeführt wird. Nach diesen Vorversuchen wurde geprüft, wie sich Colchicein (IX) gegenüber Wasserstoffsuperoxyd und Perjodsäure verhält. Unter den Bedingungen, bei denen (XVII) durch Wasserstoffsuperoxyd weitgehend in der oben geschilderten Weise abgebaut wird, trat

[50] *L. F. Fieser, M. D. Gates*, jr., Journ. Am. Chem. Soc. *62*, 2335 (1940).

auch beim Colchicein merkliche Reaktion ein, doch ließen sich bisher keine einheitlichen Abbauprodukte isolieren. Bei der Einwirkung von Perjodsäure auf Colchicein ($C_{21}H_{23}O_6N$) in wässerigem Dioxan wurden 2 bis 2,4 Mol Perjodsäure verbraucht. Colchicin selbst ist gegen Perjodsäure relativ beständig; nach einstündigem Stehen bei Zimmertemperatur war noch keine Wirkung nachweisbar. Daraus kann geschlossen werden, daß die Perjodsäure an der durch Entmethylierung frei gewordenen, von *Windaus* als Oxymethylengruppe aufgefaßten Atomanordnung des Ringes C angreift. Die präparative Aufarbeitung lieferte eine in farblosen glänzenden Nadeln vom Smp. 238—239° (unter Zersetzung) kristallisierende Säure, deren Analysenwerte auf die Formel $C_{21}H_{23}O_8N$ stimmten. Sie scheint somit aus Colchicein ohne Verlust von Kohlenstoff, aber unter Aufnahme von 2 Sauerstoffatomen entstanden zu sein. Ueber diese Säure, die nach der Analyse des Silbersalzes sowie des Methylesters (Smp. 97°) eine Monokarbonsäure darstellt und die möglicherweise für die Abklärung der Widersprüche bezüglich des Baues von Ring C noch nützlich sein kann, wird später berichtet.

Aehnlich wie Colchicein verhält sich auch die N-Benzoyl-trimethyl-colchicinsäure[37] gegenüber Perjodsäure; auch hier werden etwa 2,5 Mol des Oxydationsmittels verbraucht, doch kristallisierte das Reaktionsprodukt bisher nicht.

Wir danken der Firma *J. R. Geigy AG., Basel*, für die Ueberlassung von Colchicin.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem Koflerblock bestimmt und korrigiert. Fehlergrenze ± 2°.

1-Keto-tetrahydro-phenanthren (XV)[48].

Die besten Ausbeuten an diesem Keton wurden bei der Zyklisierung des Säurechlorids erhalten. 2 g γ-[Naphthyl-(1)-]-buttersäure[48] vom Smp. 106—107° wurden mit 4 g Thionylchlorid versetzt und unter $CaCl_2$-Verschluß 16 Stunden bei 18° stehen gelassen. Hierauf wurde das überschüssige Thionylchlorid im Vakuum entfernt, der Rückstand in 5 cm³ Schwefelkohlenstoff gelöst und die Lösung unter Umschwenken in eine auf 0° gekühlte Suspension von 2 g Aluminiumchlorid in 5 cm³ Schwefelkohlenstoff eingetropft und zunächst 6 Stunden bei 18° stehen gelassen und anschließend noch eine halbe Stunde unter Rückfluß gekocht. Hierauf wurde mit Eis zerlegt, mit Aether ausgeschüttelt und die mit verdünnter Salzsäure, Natronlauge und Wasser gewaschenen und über Natriumsulfat getrockneten Auszüge eingedampft. Der Rückstand (1,4 g) lieferte beim Umkristallisieren aus Aether-Petroläther etwa 1,2 g Keton vom Smp. 95—96°.

4-Keto-tetrahydro-phenanthren (XVI)[46].

Hier gab die Zyklisierung mit PCl_5 bessere Ausbeuten. 2 g γ-[Naphthyl-(2)-]-buttersäure[48] vom Smp. 94—96° wurden in einem Claisenkolben mit 2,4 g PCl_5 vermischt, wobei Verflüssigung und Dunkelfärbung eintrat. Es wurde zunächst auf 50—60° erwärmt und nach Beendigung der HCl-Entwicklung das $POCl_3$ im Vakuum abdestilliert. Den Rückstand erwärmten wir zunächst bei gewöhnlichem Druck auf 150°, wobei Blasenbildung und HCl-Entwicklung eintrat. Als diese nachließ, erhitzte man langsam auf 240—250° und destillierte das Keton im Vakuum über. Man erhielt 1,5 g Rohprodukt und beim Umkristallisieren aus Petroläther 1,4 g reines Produkt vom Smp. 67—69°.

2-Oxymethylen-1-keto-tetrahydro-phenanthren (XVII).

In einem etwa 50 cm³ fassenden Rundkolben mit eingeschliffenem Rückflußkühler wurden 0,22 g Kalium mit 5 cm³ abs. Benzol bedeckt, mit 4 cm³ trockenem tert.-Amylalkohol versetzt und bis zur Lösung des Metalls erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Lösung von 1 g 1-Keto-tetrahydrophenanthren (XV) und 0,8 g trockenem Ameisensäurebutylester in etwa 10 cm³ abs. Aether unter Umschwenken zugegeben, wobei sofort ein dicker gelbgrüner Brei entstand, der sich auf der Oberfläche stärker grün färbte. Nach 2stündigem Stehen unter Feuchtigkeitsausschluß wurde mit Eis zerlegt und mit Aether ausgeschüttelt. Die rote alkalische Schicht wurde noch zweimal mit Aether ausgeschüttelt und die Aetherlösungen noch mehrmals mit verdünnter Natronlauge ausgezogen.

Die vereinigten alkalischen Auszüge wurden hierauf mit Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt, und die braune Fällung in Aether aufgenommen. Die Aetherlösungen wurden nun mehrmals mit Kaliumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei 0,76 g gelbbrauner Rückstand verblieb. Er wurde im Molekularkolben bei 0,02 mm und 120—130° Badtemperatur sublimiert und das hellgelbe Sublimat aus Aether-Petroläther kristallisiert, wobei blaß-zitronengelbe, zu Drusen vereinigte Nadeln resultierten, die bei 86° schmolzen. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

5,339 mg Subst. gaben 15,725 mg CO_2 und 2,52 mg H_2O (Sch.)
$C_{15}H_{12}O_2$ (224,24) Ber. C 80,33 H 5,39 %
Gef. C 80,37 H 5,40 %

Das Produkt gibt in Dioxan-Wasser auf Zusatz von etwas Ferrichlorid eine intensive, schmutzigbraun-olivgrüne Färbung. In den meisten organischen Lösungsmitteln außer Petroläther ist es gut löslich. In verdünnter Natronlauge und Sodalösung löst es sich mit schwach gelber Farbe, wobei sich aus nicht zu verdünnter Lösung das Natriumsalz leicht kristallisiert abscheidet.

Semicarbazon (XXI).

100 mg Semicarbazid-Chlorhydrat und 150 mg krist. Natriumacetat wurden verrieben und die verflüssigte Mischung mit 1 cm³ Methanol aufgenommen und filtriert. Zum Filtrat wurde die Lösung von 50 mg Oxymethylen-

verbindung (XVII) in wenig Methanol zugegeben, worauf das Semicarbazon bereits nach wenigen Sekunden als gelblicher kristalliner Niederschlag ausfiel. Nach Waschen mit Methanol und Wasser schmolz es bei 229—230° und gab mit Ferrichlorid in Dioxan-Wasser eine intensive, schmutzig-grüne Färbung.

3-Oxymethylen-4-keto-tetrahydro-phenanthren (XVIII).

Dieser Stoff wurde aus 0,8 g 4-Keto-tetrahydro-phenanthren (XVI) in genau gleicher Weise bereitet wie das Isomere (XVII) —. Das erhaltene Rohprodukt war ein braunes Oel. Durch Destillation im Molekularkolben bei 0,02 mm und 110—120° Badtemperatur erhielten wir die reine Verbindung als hellgelbes, leicht gelbstichiges Oel, das sich zuerst nicht kristallisieren ließ. Die Ausbeute betrug 0,72 g. Zur Analyse wurde nochmals im Hochvakuum destilliert.

4,954 mg Subst. gaben 14,530 mg CO_2 und 2,39 mg H_2O (Sch.)
$C_{15}H_{12}O_2$ (224,24) Ber. C 80,33 H 5,39 %
Gef. C 80,04 H 5,39 %

Das Oel wurde in einer im Hochvakuum evakuierten Ampulle eingeschmolzen aufbewahrt. Es blieb während mehreren Monaten unverändert. Beim Oeffnen der Ampulle trat spontane Kristallisation ein. Durch Umkristallisation aus Aether-Pentan wurden gelbe dicke Nadeln erhalten, die bei 41° schmolzen.

Verbindung des 2-Oxymethylen-1-keto-tetrahydro-phenanthrens mit o-Phenylendiamin (XXII).

20 mg 2-Oxymethylen-1-keto-tetrahydro-phenanthren (XVII) wurden in etwas Eisessig unter leichtem Erwärmen gelöst und mit der Lösung von 20 mg o-Phenylendiamin in Methanol versetzt, wobei sich die zitronengelbe Lösung sofort tief orange färbte. Nach kurzem Reiben trat Kristallisation ein, die durch Zusatz von Wasser und leichtes Einengen im Vakuum möglichst vervollständigt wurde. Die abgenutschten und mit Wasser gewaschenen Kristalle wurden in Aether gelöst und die Lösung mit wenig stark verdünnter Salzsäure, Natronlauge und Wasser gewaschen. Beim Waschen mit Salzsäure ging etwas der Verbindung mit gelber Farbe in die saure Schicht über. Die neutrale Aetherlösung lieferte nach Trocknen über Natriumsulfat und starkem Einengen feine orange Nädelchen, die nach nochmaligem Umkristallisieren aus heißem Benzol bei 189—191° schmolzen. Zur Analyse wurde eine Stunde im Hochvakuum bei 50° getrocknet.

4,539 mg Subst. gaben 13,335 mg CO_2 und 2,37 mg H_2O (Sch.)
3,124 mg Subst. gaben 0,242 cm^3 N_2 (24°, 755 mm) (Sch.)
$C_{21}H_{18}ON_2$ (314,36) Ber. C 80,35 H 5,77 N 8,91 %
Gef. C 80,23 H 5,84 N 8,84 %

Die Substanz gab in Methanol-Wasser auf Zusatz von Ferrichlorid eine orange-braune Lösung, die sich allmählich braun-schwarz färbte.

2-Methoxymethylen-1-keto-tetrahydro-phenanthren (XIX).

1,4 g Oxymethylen-1-keto-tetrahydro-phenanthren (XVII) vom Smp. 86° wurden mit der ätherischen Lösung von Diazomethan aus 8 g Nitrosomethylharnstoff versetzt, wobei die Substanz unter deutlicher Gasentwicklung in Lösung ging. Es wurde 20 Min. bei Zimmertemperatur stehen gelassen, hierauf das überschüssige Diazomethan abdestilliert, der Rückstand in frischem Aether gelöst und die Lösung mehrmals mit verdünnter Natronlauge gewaschen, bis diese nichts mehr aufnahm. Hierauf wurde noch einmal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand im Molekularkolben bei 0,02 mm und 140—150° Badtemperatur destilliert. Aus dem fast farblosen Destillat ließen sich zuerst durch chromatographische Reinigung über Aluminiumoxyd Impfkristalle gewinnen, später trat die Kristallisation entweder spontan oder nach Impfen sofort ein. Umkristallisieren aus Aether-Pentan lieferte 0,4 g fast farblose, leicht gelbstichige Blättchen vom Smp. 97°, die zur Analyse 40 Minuten im Hochvakuum bei 70° getrocknet wurden.

3,573 mg Subst. gaben 10,575 mg CO_2 und 1,87 mg H_2O (Sch.)
3,206 mg Subst. gaben 3,19 mg AgJ (Zeisel)
$C_{16}H_{14}O_2$ (238,27) Ber. C 80,63 H 5,94 $-OCH_3$ 13,02 %
Gef. C 80,76 H 5,85 $-OCH_3$ 13,15 %

Die Substanz gibt in Methanol-Wasser gelöst auf Zusatz eines Tropfens Ferrichlorid zunächst eine farblose Lösung, die sich allmählich intensiv oliv-grün färbt durch Abspaltung der freien Oxymethylenverbindung.

Entmethylierung. 10 mg 2-Methoxymethylen-1-keto-tetrahydro-phenanthren (XIX) wurden mit 1 cm^3 1prozentiger Salzsäure 10 Minuten auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Aether ausgeschüttelt, die Aetherlösung mehrmals mit verdünnter Natronlauge ausgezogen und die alkalischen Auszüge mit Salzsäure angesäuert und erneut ausgeäthert. Die mit Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Aetherlösung lieferte durch Einengen gelbe Kristalle vom Smp. 85°. Die Mischprobe mit (XVII) gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

3-Methoxymethylen-4-keto-tetrahydro-phenanthren (XX).

0,5 g 3-Oxymethylen-4-keto-tetrahydro-phenanthren (XVIII) vom Smp. 41° wurden analog wie (XVII) mit überschüssigem Diazomethan während 20 Minuten methyliert und die erhaltene Aetherlösung mehrmals mit verdünnter Natronlauge und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei 530 mg Rohprodukt als braunes Oel zurückblieben, das sich nicht kristallisieren ließ. Es wurde im Molekularkolben bei 0,02 mm zu destillieren versucht. Bei etwa 180° Badtemperatur trat dabei heftige Blasenbildung und Verspritzen ein, offenbar unter Zersetzung eines Nebenproduktes. Die verspritzte Masse wurde mit Aether zusammengespült, wobei nach kurzer Zeit Kristallisation eintrat. Nach Entfernen einiger Impfkristalle wurde die ganze Menge jetzt im Molekularkolben bei 0,02 mm und 110—120° Badtemperatur sublimiert und das Sublimat aus Aether-Pentan umkristallisiert, wobei lange, glänzende, hellgelbe Nadeln

resultierten, die bei 114° schmolzen. Zur Analyse wurde 40 Minuten im Hochvakuum bei 60° getrocknet.

4,938 mg Subst. gaben 14,570 mg CO_2 und 2,67 mg H_2O (Sch.)
$C_{16}H_{14}O_2$ (238,27) Ber. C 80,63 H 5,94 %
Gef. C 80,70 H 6,05 %

Versuche zum Abbau des 2-Oxymethylen-1-keto-tetrahydro-phenanthrens (XVII).

a) Mit Silberoxyd und Alkali.

0,5 g Silbernitrat wurden in 10 cm³ Wasser gelöst, die Lösung mit überschüssiger verdünnter Natronlauge versetzt und das ausfallende Silberoxyd mehrmals durch Dekantieren mit Wasser gewaschen. Hierauf wurde die Lösung von 50 mg 2-Oxymethylen-1-keto-tetrahydro-phenanthren (XVII) in 5 cm³ n-Natronlauge zugegeben und die Suspension 30 Minuten unter häufigem Umschütteln auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Hierauf wurde filtriert, der Rückstand mit Wasser und Methanol gewaschen und das Filtrat im Vakuum vom Methanol befreit und mit Aether ausgeschüttelt. Der Aether hinterließ beim Eindampfen nur Spuren eines braunen amorphen Rückstandes. Die wässerige alkalische Lösung wurde hierauf angesäuert und mit Aether ausgeschüttelt. Aus dem Extrakt ließen sich auch nach Trennung mit Kaliumhydrogencarbonat und Soda lediglich braune, schmierige Anteile gewinnen.

b) Mit Kaliumpermanganat in Aceton.

50 mg 2-Oxymethylen-1-keto-tetrahydro-phenanthren (XVII) wurden allmählich mit so viel einer kalt gesättigten Lösung von Kaliumpermanganat in Aceton versetzt, bis die Farbe eben bestehen blieb, wofür etwa 69 mg $KMnO_4$ nötig waren. Nach dem Eindampfen wurde der Rückstand mit verdünnter Schwefelsäure versetzt und mit Aether ausgeschüttelt. Der mit Soda und Lauge getrennte Extrakt lieferte keine kristallisierbaren Produkte.

c) Mit Chromtrioxyd in Eisessig.

50 mg (XVII) wurden in der eben nötigen Menge reinstem Eisessig gelöst und mit 2,5 cm³ 2proz. Chromtrioxyd-Eisessig-Lösung versetzt. Es fiel sofort ein rotbrauner Niederschlag aus, der beim Stehen über Nacht in Lösung ging. Es wurde im Vakuum stark eingeengt, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Aether ausgeschüttelt. Die Aetherlösung wurde mit Kaliumhydrogencarbonatlösung, Sodalösung und verdünnter Natronlauge ausgeschüttelt, diese Auszüge angesäuert und ausgeäthert. Die Hauptmenge des Materials wurde aus dem laugelöslichen Teil erhalten, stellte aber ein braunes Oel dar, das sich nicht kristallisieren ließ.

d) Mit Wasserstoffsuperoxyd in Eisessig.

0,1 g 2-Oxymethylen-1-keto-tetrahydro-phenanthren (XVII) wurden in 1 cm³ Eisessig gelöst, mit 0,3 cm³ 30proz. Wasserstoffsuperoxyd und noch so viel Eisessig versetzt, daß die entstandene Fällung eben in Lösung ging.

Die Mischung wurde 48 Stunden bei 18° stehen gelassen, wobei sie sich etwas dunkler färbte. Hierauf wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Aether aufgenommen und die Lösung mehrmals mit gesättigter Kaliumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt. Die mit Salzsäure angesäuerten Auszüge lieferten durch Ausschütteln mit Aether, Waschen, Trocknen und Eindampfen der Aetherlösung 40 mg rohe Säure (XXVI).

Die entsäuerte Aetherlösung wurde mit Natronlauge ausgeschüttelt. Da der Auszug aber nur Spuren brauner Substanz enthielt, wurde er verworfen. Die Aetherlösung wurde hierauf mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der neutrale Rückstand wog 35 mg und kristallisierte beim Stehen. Nach Sublimation im Hochvakuum und Umkristallisieren aus Aether-Pentan wurden farblose Kristalle vom Smp. 96° erhalten, die sich nach Mischprobe als 1-Keto-tetrahydro-phenanthren (XV) erwiesen.

Naphthalin-2-carbonsäure-1-propionsäure (XXVI).

Die rohe Säure kristallisierte aus Aether-Petroläther in weißen Nadeln vom Smp. 212°. Zur Reinigung wurde im Molekularkolben bei 0,01 mm und 170° Badtemperatur sublimiert, aus Aether-Petroläther umkristallisiert und 20 Minuten im Hochvakuum getrocknet. Der Smp. war unverändert.

3,446 mg Subst. gaben 8,690 mg CO_2 und 1,57 mg H_2O (Sch.)
17,862 mg Subst. verbr. 7,23 cm³ n/50 NaOH
$C_{14}H_{12}O_4$ (244,23) Ber. C 68,82 H 4,95 % Aequiv.-Gew. 122,12
Gef. C 68,84 H 5,10 % Aequiv.-Gew. 123,14

4,5-Benzhydrindon-(1) (XXVII) aus Naphthalin-2-carbonsäure-1-propionsäure (XXVI).

30 mg Dicarbonsäure (XXVI) vom Smp. 212° wurden mit 10 mg PbO verrieben und in einem Sublimationsröhrchen im Metallbad zuerst 10 Minuten auf 250°, dann noch ebenso lange auf 330° erhitzt. Das gelbliche, beim Erkalten kristallin erstarrende Destillat wurde in Aether aufgenommen. Die neutral gewaschene Lösung hinterließ beim Eindampfen 12 mg Neutralprodukt, das roh bei 110—118° schmolz. Nach chromatographischer Reinigung wurden aus Methanol farblose Nadeln vom Smp. 117—119° erhalten. Eine zum Vergleich nach *Fieser* und Mitarbeiter[50] bereitete authentische Probe, die analog gereinigt wurde, schmolz bei 119—120°; die Mischprobe gab keine Depression.

e) Mit Wasserstoffsuperoxyd in alkalischer Lösung.

0,1 g 2-Oxymethylen-1-keto-tetrahydro-phenanthren (XVII) wurden in 3 cm³ 2n-Natronlauge und 10 cm³ Wasser gelöst, mit 0,2 cm³ 30proz. Wasserstoffsuperoxyd versetzt, wobei rasch stark orange Färbung eintrat. Nach mehrstündigem Stehen wurde noch 0,1 cm³ Wasserstoffsuperoxyd zugegeben und dies noch zweimal wiederholt, sodaß total 0,5 cm³ verwendet wurden. Nach weitern 16 Stunden wurde die dunkelrote Lösung mit Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt, der ausfallende Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und in Aether gelöst. Die Aetherlösung

wurde mit kaltgesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung mehrere Male ausgeschüttelt, bis die Hydrogencarbonatlösung sich nicht mehr rot färbte. Der tiefweinrote Hydrogencarbonatauszug wurde hierauf mit HCl kongosauer gemacht und ausgeäthert. Nach Waschen der Aetherlösung mit dest. Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen hinterblieb ein kristalliner roter Rückstand, der 70 mg wog. Er wurde im Molekularkolben bei 0,01 mm und 120—130° Badtemperatur sublimiert. Das Sublimat lieferte beim Umkristallisieren aus Aether orangerote Kristalle, die bei langsamem Erhitzen gegen 182° erweichten und bei 188—190° unter Zersetzung schmolzen. Zur Analyse wurde 30 Minuten im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

4,663 mg Subst. gaben 12,820 mg CO_2 und 1,45 mg H_2O (Sch.)
$C_{14}H_8O_3$ (224,30) Ber. C 75,00 H 3,59 %
Gef. C 75,03 H 3,48 %

Der mit Hydrogencarbonat ausgeschüttelte Aether hinterließ nach dem Eindampfen keinen Rückstand.

Oxydation von (XVII) mit Perjodsäure in Dioxan.

a) Quantitative Bestimmung des Perjodsäureverbrauchs.

30 mg (XVII) wurden in 1 cm³ reinstem Dioxan gelöst und mit 488 mg einer 21,05proz. Perjodsäurelösung (= 4 Mol; entsprechend 42,82 cm³ n/10 $Na_2S_2O_3$) versetzt. Nach 5 Stunden wurden 10 cm³ Dioxan, 15 cm³ verd. H_2SO_4 und ca. 1 g festes KJ zugegeben und das ausgeschiedene Jod mit n/10 $Na_2S_2O_3$ zurücktitriert, wofür 40,15 cm³ nötig waren. Die Differenz (2,67 cm³) entspricht einem Verbrauch von genau 1 Mol HJO_4.

b) Präparativer Versuch.

0,5 g 2-Oxymethylen-1-keto-tetrahydro-phenanthren (XVII) wurden in 10 cm³ frisch über Natrium destilliertem Dioxan gelöst, mit der Lösung von 0,8 g Perjodsäure (= ca. 1,6 Mol) in 2 cm³ Wasser und 2 cm³ Dioxan versetzt und 14 Stunden bei 18° stehen gelassen, wobei sich die anfangs hellgelbe Mischung rotbraun färbte. Hierauf wurde im Vakuum bei 25° eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Aether ausgeschüttelt. Mit Kaliumhydrogencarbonatlösung ließen sich der Aetherlösung 40 mg einer Säure entziehen, die nach Umkristallisieren aus Aether-Pentan bei 212° schmolz und sich nach Mischprobe mit der Naphthalin-2-carbonsäure-1-propionsäure (XXVI) als identisch erwies.

Die mit Hydrogencarbonat ausgeschüttelte Aetherlösung wurde hierauf nochmals mit stark verdünnter Natronlauge ausgeschüttelt (bei Verwendung starker Lauge fiel ein schwerlösliches, gelbgrünes Natriumsalz aus), bis weitere Auszüge sich nicht mehr gelb färbten. Die neutrale Aetherlösung wurde nun noch mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und lieferte beim Eindampfen 80 mg neutralen Rückstand. (Vgl. weiter unten.)

Die grüngelben alkalischen Auszüge wurden mit Salzsäure versetzt und mit Aether ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Aetherlösung hinterließ beim Eindampfen

260 mg braunen, kristallinen Rückstand, der sich als uneinheitlich und jodhaltig erwies. Er wurde daher in wenig Eisessig gelöst, die Lösung mit 200 mg Zinkstaub versetzt und unter Umschwenken 15 Minuten auf 60—70° erwärmt. Hierauf wurde filtriert, mit Aether nachgewaschen, das Filtrat im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Aether gelöst, die Lösung mit verdünnter Salzsäure, Kaliumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde im Molekularkolben bei 0,01 mm und 110—120° Badtemperatur sublimiert, aus Aether-Pentan umkristallisiert, wobei lange, dünne, zitronengelbe Kristallnadeln resultierten, die bei 128—129° schmolzen. Zur Analyse wurde eine Stunde im Hochvakuum bei 60° getrocknet.

4,693 mg Subst. gaben 13,880 mg CO_2 und 1,98 mg H_2O (Sch.)
4,430 mg Subst. gaben 13,085 mg CO_2 und 1,89 mg H_2O (Sch.)
$C_{14}H_{10}O_2$ (210,22) Ber. C 79,98 H 4,79 %
$C_{15}H_{10}O_2$ (222,23) Ber. C 81,09 H 4,54 %
Gef. C 80,71 H 4,72 %
Gef. C 80,60 H 4,77 %

Weitere Umsetzungen mit diesem Stoff (XXX) vgl. weiter unten.

Die 80 mg Neutralprodukt erwiesen sich ebenfalls als jodhaltig und wurden in gleicher Weise entjodet. Die Aufarbeitung lieferte eine neutrale Verbindung, die aus Aether-Petroläther farblose Kristalle vom Smp. 95—96° lieferte. Sie erwiesen sich bei der Mischprobe als identisch mit 1-Keto-tetrahydro-phenanthren (XV).

Reaktionen des phenolischen Stoffes (XXX) vom Smp. 128°.

Die Substanz lieferte in Dioxan mit einem Tropfen wässeriger Ferrichloridlösung eine grüne Färbung. Mit Semicarbazidacetat in Methanol fiel sofort ein leicht gelblich gefärbtes Semicarbazon aus, das nach dem Waschen mit Wasser, Methanol und Aether keinen eigentlichen Schmelzpunkt zeigte, sondern sich etwa bei 280° braunrot färbte und über 300° unter Zersetzung schmolz. Es gibt ebenfalls eine grüne Eisenchlorid-Reaktion.

o-Phenylendiaminverbindung des phenolischen Stoffes vom Smp. 128°.

20 mg des phenolischen Stoffes vom Smp. 128° wurden in Eisessig unter leichtem Erwärmen gelöst und mit der Lösung von 20 mg o-Phenylendiamin in Methanol versetzt, wobei die blaßgelbe Lösung sich sofort braunrot färbte. Beim Reiben bildete sich bald ein kristalliner Niederschlag, der nach Verdünnen mit Wasser abgenutscht, mit Wasser und etwas Methanol gewaschen und aus Benzol umkristallisiert wurde. Die tiefroten, langen Nadeln zeigten keinen scharfen Schmelzpunkt. Beim Erhitzen traten bei etwa 200° Sublimationserscheinungen ein unter teilweisem Erweichen. Die Hauptmenge schmolz erst bei 260—265° unter starker Dunkelfärbung. Das Produkt ist auch im Hochvakuum nicht unzersetzt sublimierbar. Löst man einige mg der Substanz in Dioxan und verdünnt mit Wasser nicht ganz bis zur Trübung, so erhält man eine gelbe Lösung, die sich auf Zusatz eines Tropfens wässeriger Ferrichloridlösung braunrot färbt. Zur Analyse wurde eine Stunde bei 40° im Hochvakuum getrocknet.

5,449 mg Subst. gaben 16,025 mg CO_2 und 2,510 mg H_2O (Sch.)
3,170 mg Subst. gaben 0,239 cm³ N_2 (18,5°; 755 mm)
$C_{20}H_{16}ON_2$ (300,35) Ber. C 80,10 H 5,33 N 9,27 %
$C_{21}H_{16}ON_2$ (312,36) Ber. C 80,75 H 5,17 N 8,98 %
Gef. C 80,25 H 5,15 N 8,77 %

Die Verbindung ist somit aus je einem Mol der Komponenten unter Austritt von einem Mol Wasser entstanden.

Oxydation des phenolischen Stoffes mit Wasserstoffsuperoxyd.

15 mg des phenolischen Stoffes vom Smp. 128° wurden in der eben nötigen Menge Eisessig gelöst (die Substanz ist darin schwer löslich), mit 0,1 cm³ 30proz. Wasserstoffsuperoxyd versetzt und bei 18° stehen gelassen. Die anfangs gelbe Lösung war nach 24 Stunden rotorange und nach 48 Stunden wieder gelb. Hierauf wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Aether ausgeschüttelt. Der Aetherlösung ließ sich durch Ausschütteln mit Kaliumhydrogencarbonatlösung etwas Säure entziehen, die nach üblicher Isolierung im Hochvakuum bei 140—150° Badtemperatur sublimiert und aus Aether-Pentan umkristallisiert wurde. Sie schmolz hierauf bei 190—195° und gab bei der Mischprobe mit (XXVI) eine starke Schmelzpunktserniedrigung. Die Mischung schmolz bei 160—170°. Die Säure konnte nicht weiter untersucht werden.

Methylierung des phenolischen Stoffes vom Smp. 128° mit Diazomethan.

0,1 g des phenolischen Stoffes vom Smp. 128° wurden in ätherischer Diazomethanlösung aus 2 g Nitrosomethylharnstoff gelöst, wobei lebhafte Gasentwicklung eintrat, die nach 10 Minuten beendet war. Hierauf wurde eingedampft, der Rückstand in Aether gelöst und die Lösung mehrmals mit verdünnter Natronlauge ausgeschüttelt. Die grünen alkalischen Auszüge lieferten nach dem Ansäuern nur wenig rote, in Aether relativ schwerlösliche Kristalle, die nicht weiter untersucht wurden. Die mit Lauge ausgeschüttelte Aetherlösung wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es verblieben 85 mg rohes Neutralprodukt, aus dem sich durch Umkristallisieren aus Aether-Pentan nur etwa 10 mg farblose Kristalle isolieren ließen, die sehr unscharf bei 168—190° schmolzen und daher nicht weiter untersucht wurden.

1,2-Diketo-tetrahydro-phenanthren-monoxim-(2) (XXXI).

0,11 g Kalium wurden in einer Mischung von 2,5 cm³ abs. Benzol und 2 cm³ abs. tert.-Amylalkohol heiß gelöst, auf —10° abgekühlt und unter Feuchtigkeitsausschluß mit der Lösung von 0,5 g 1-Keto-tetrahydro-phenanthren (XV) und 0,3 cm³ frisch destilliertem Aethylnitrit in etwa 10 cm³ abs. Aether versetzt. Es wurde eine Stunde unter öfterem Umschwenken bei —10°, dann noch eine Stunde bei 15° stehen gelassen, hierauf mit Eis zerlegt und dreimal mit Aether ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde zweimal mit verdünnter Natronlauge gewaschen und diese Auszüge mit der ersten alkalischen Schicht vereinigt, die einen Teil des schwerlöslichen Natriumsalzes des Isonitrosoketons suspendiert enthielt. Diese wässerig

alkalischen Anteile wurden in Gegenwart von Eis mit Salzsäure bis zur eben sauren Reaktion auf Lackmus versetzt und mit viel Aether ausgeschüttelt. Die mit Kaliumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Aetherlösung hinterließ beim Eindampfen das rohe Isonitrosoketon als braune Kristallmasse. Umkristallisieren aus Aceton lieferte braungelbe, glänzende Nadeln, die sich beim Erhitzen ohne charakteristischen Schmelzpunkt bei etwa 175—185° völlig zersetzten. Auch im Hochvakuum ließ sich diese Kristallmasse nicht unzersetzt sublimieren. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 60° getrocknet.

2,658 mg Subst. gaben 0,155 cm³ N_2 (18°; 711 mm) (ETH.)
$C_{14}H_{11}O_2N$ (226,23) Ber. N 6,19 %
Gef. N 6,40 %

Die Substanz gab in wässerigem Dioxan gelöst auf Zusatz von wenig Eisen-(III)-chlorid eine orange-rote Färbung.

Versuche zur Ueberführung ins Diketon mit konz. Salzsäure in Eisessig (1:1) (3 Minuten gekocht), Natriumnitrit in Eisessig[51] sowie Formaldehyd und Mineralsäure[52] verliefen ergebnislos und führten meistens zu sehr dunkel gefärbten, nicht destillierbaren Oelen.

Campherchinon (XXXIII) aus Oxymethylencampher (XXXII) mit Perjodsäure.

0,5 g Oxymethylencampher (XXXII)[53] vom Smp. 79—82° wurden in 8 cm³ Dioxan gelöst, mit der Lösung von 0,65 g (= 1,2 Mol) Perjodsäure in 1,6 cm³ Wasser und 1,6 cm³ Dioxan versetzt 16 Stunden bei 20° stehen gelassen. Die anfänglich farblose Lösung war nun gelb gefärbt und enthielt viele farblose Kristallnadeln, die sich als Jodsäure erwiesen. Nach Eindampfen im Vakuum wurde mit Wasser versetzt und mit Aether ausgeschüttelt. Die ätherischen Auszüge wurden zunächst mit Kaliumhydrogencarbonatlösung gewaschen, die nur wenig Material lieferte, das vernachlässigt wurde. Anschließend wurden sie mehrmals mit verdünnter Natronlauge ausgeschüttelt. Aus den alkalischen Lösungen ließen sich durch Ansäuern und Ausäthern etwa 250 mg kristallisierter Oxymethylencampher zurückgewinnen. Die neutrale, hellgelbe Aetherlösung färbte sich beim Stehen nach einigen Stunden durch Abscheidung von Jod rotbraun. Sie wurde daher zur möglichst vollständigen Abspaltung des Jods 2 Tage stehen gelassen und anschließend mit Natriumthiosulfatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Umkristallisieren aus Aether-Pentan lieferte etwa 120 mg reines Campherchinon (XXXIII) in gelben Nadeln vom Smp. 198—199° (in der Capillare bestimmt), das die spez. Drehung $[\alpha]_D^{18} = -102{,}6° \pm 1°$ (c = 2,69 in Chloroform) zeigte[54].

[51] Analog der Vorschrift von *L. Claisen, O. Manasse*, Liebigs Annalen 274, 84 (1893) zur Bereitung von Campherchinon.
[52] Vgl. *A. Lapworth*, Journ. Chem. Soc. London *91*, 1134 (1907).
[53] Bereitet nach *H. W. Bishop, L. Claisen, W. Sinclair*, Liebigs Annalen *281*, 328 (1894).
[54] *H. E. Armstrong, W. Robertson*, Journ. Chem. Soc. London *87*, 1924 (1905) fanden für Campherchinon $[\alpha]_D^{20} = -105{,}4°$ (in Chloroform).

26,9 mg ± 0,2 mg Subst. zu 0,9994 cm³; l = 1 dm; α_D^{18} = −2,76° ± 0,02°

Eine Probe authentisches Campherchinon[55] sowie die Mischprobe schmolzen genau gleich.

Methylierung von Colchicein (IX) mit Diazomethan.

1,2 Colchicein (IX)[56] vom Smp. 178—179,5° wurden in 5 cm³ abs. Chloroform gelöst und mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Die besonders anfangs lebhafte Gasentwicklung hielt etwa 15 Minuten an. Es wurde im ganzen etwa 30 Minuten stehen gelassen, im Vakuum eingedampft, in 25 cm³ frischem Chloroform aufgenommen, zweimal mit je 5 cm³ Kaliumhydrogencarbonatlösung, einmal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und im Vakuum bei 50° getrocknet. Der Rückstand (970 mg) wurde in wenig abs. Essigester gelöst, mit einer Spur natürlichem, aus Essigester umkristallisiertem Colchicin angeimpft und zunächst ½ Stunde bei Zimmertemperatur und hierauf einen Tag bei 0° stehen gelassen. Die ausgeschiedenen voluminösen Nadeln wurden abgenutscht und mehrmals mit wenig kaltem Essigester und Aether gewaschen. Die Mutterlauge gab nach Einengen im Vakuum nochmals etwas Kristalle. Die Ausbeute an Kristallen betrug total 18,8 mg. Nochmaliges Umkristallisieren aus Essigester gab 12 mg analysenreines Colchicin vom Smp. 148—150° nach vorherigem Sintern an den Druckstellen bei 144°. Natürliches, aus Essigester umkristallisiertes Colchicin sowie die Mischprobe schmolzen genau gleich. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{19}$ = −122,4° ± 2° (c = 1,470 in Chloroform).

14,730 mg zu 1,002 cm³; l = 1 dm; α_D^{19} = −1,80° ± 0,02°.

Dies steht in guter Uebereinstimmung mit Literaturangaben.[57]

Untersuchung der Mutterlaugen. Die Mutterlaugen, aus denen sich kein kristallisiertes Colchicin mehr abscheiden ließ, wurden filtriert, im Vakuum eingedampft und das hellgelbe amorphe Material im Hochvakuum bei 75° getrocknet.

7,116 mg Subst. gaben 0,225 cm³ N_2 (22°; 726 mm) (ETH.)
2,239 mg Subst. verbr. 6,702 cm³ 0,02n $Na_2S_2O_3$-Lösung (Zeisel)
$C_{22}H_{25}O_6N$ (399,43) Ber. N 3,51 % —OCH_3 31,08 %
Gef. N 3,49 % —OCH_3 30,95 %

Das Produkt scheint somit mit Colchicin isomer zu sein.

Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{21}$ = −223,5° ± 2° (c = 1,2838 in Chloroform).

12,830 mg Subst. zu 0,9994 cm³; l = 1 dm; α_D^{21} = −2,87° ± 0,02°.

[55] Bereitet nach *L. Claisen, O. Manasse*, Liebigs Annalen *274*, 73 (1893), vgl. *H. Rupe, I. Splittgerber*, Ber. dtsch. chem. Ges. *40*, 4313, Anm. 2 (1907).

[56] Bereitet nach *E. Boyland, E. H. Mawson*, Biochem. J. *32*, 1204 (1938) und aus Dioxan-Aether umkristallisiert.

[57] *H. W. B. Clewer, S. J. Green, F. Tutin*, Journ. Chem. Soc. London *107*, 839 (1915) fanden $[\alpha]_D^{16,5}$ = −120,6° (in Chloroform), bzw. −429° (in Wasser).

Colchicein aus dem amorphen Methylierungsprodukt.

0,75 g des amorphen Materials wurden mit 40 cm³ 0,1 n-Salzsäure 45 Minuten leicht gekocht, wobei milchige Trübung eintrat. Beim Animpfen mit einer Spur Colchicein begann die Kristallisation bereits in der Hitze und wurde durch Abkühlen möglichst vervollständigt. Der abgenutschte und mit Wasser gewaschene Niederschlag wog nach dem Trocknen im Vakuum 420 mg. Umkristallisieren aus Dioxan-Aether lieferte fast farblose, feine Nadeln vom Smp. 178—179°, die sich nach Mischprobe mit dem genau gleich schmelzenden Colchicein als identisch erwiesen. Auch die Eisen-(III)-chloridreaktion war gleich.

Oxydationsversuche mit Colchicein (IX) und N-Benzoyl-trimethyl-colchicinsäure.

Zur Aufarbeitung der Oxydationsansätze wurde in Vorversuchen festgestellt, daß sich sowohl Colchicein (IX), wie die N-Benzoyl-trimethyl-colchicinsäure aus Benzol mit wässeriger Kaliumhydrogencarbonatlösung ziemlich leicht ausschütteln lassen, aus dieser Lösung aber mit Chloroform wieder ausgeschüttelt werden können; hingegen gehen beide Stoffe beim Verteilen zwischen wässeriger Natronlauge und Chloroform in die wässerig-alkalische Schicht über.

Einwirkung von Wasserstoffsuperoxyd auf Colchicein in Eisessig.

0,1 g Colchicein (IX) wurde in der eben nötigen Menge Eisessig gelöst, mit 0,6 cm³ 30proz. Wasserstoffsuperoxyd versetzt und 48 Stunden auf 50—55° erwärmt. Die zunächst gelbe Lösung färbte sich nach 24 Stunden orange und war nach 48 Stunden wieder gelb. Nach Eindampfen im Vakuum wurde mit wenig Wasser versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt, wobei nur ein geringer Teil in den Chloroformauszug überging. Auch nach Verteilung zwischen Kaliumhydrogencarbonatlösung ließ sich kein einheitliches Produkt daraus gewinnen. Ebenso wenig gelang es, aus den wasserlöslichen Anteilen einheitliche Produkte zu fassen. Auch ein Oxydationsversuch in Natronlauge verlief negativ.

Einwirkung von Perjodsäure auf Colchicein und Colchicin.

a) Quantitative Bestimmung des Perjodsäureverbrauchs:

1. Colchicein (IX) nach 1 Stunde. 50 mg Colchicein (IX) (Mol.-Gew. 385,40) wurden in 3 cm³ reinstem Dioxan gelöst und mit 389 mg einer 21,34proz. wässerigen Lösung von Perjodsäure versetzt (entsprechend etwa 3 Mol, oder 34,61 cm³ n/10 $Na_2S_2O_3$) und genau 1 Stunde bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach dem Zufügen von 10 cm³ Dioxan, 10 cm³ verd. H_2SO_4 und 1 g festem Kaliumjodid wurde das ausgeschiedene Jod

zurücktitriert, wofür 29,50 cm³ n/10 $Na_2S_2O_3$ nötig waren. Die Differenz (5,11 cm³) entspricht einem Verbrauch von 1,97 Mol.

2. Colchicein (IX) nach 15 Stunden. 50 mg Colchicein wurden genau wie oben mit 384 mg (= 34,17 cm³ n/10 $Na_2S_2O_3$) der gleichen Perjodsäurelösung versetzt und nach 15stündigem Stehen bei Zimmertemperatur titriert. Die Differenz (6,27 cm³) entspricht einem Verbrauch von 2,42 Mol HJO_4.

3. Colchicin (VIII). 40 mg Colchicin (VIII) wurden in 2 cm³ Dioxan gelöst, mit 0,3040 g Perjodsäurelösung (= 27,05 cm³ n/10 $Na_2S_2O_3$) versetzt und genau nach 1 Stunde wie oben titriert. Für die Rücktitration wurden 27,05 cm³ n/10 $Na_2S_2O_3$ benötigt, es war somit keine Reaktion eingetreten.

b) Präparativer Versuch mit Colchicein:

0,9 g reines Colchicein vom Smp. 179—180,5° (aus Dioxan-Aether kristallisiert) wurden in 9 cm³ reinstem, frisch über Natrium destilliertem Dioxan gelöst und mit der Lösung von 1,125 g Perjodsäure (= 2,1 Mol H_5JO_6) in 2,5 cm³ Dioxan und 2,5 cm³ Wasser versetzt, worauf sich die schwachgelbe Mischung sofort rotbraun färbte. Schon nach kurzer Zeit begann die Ausscheidung von Jodsäure in farblosen Nädelchen. Nach 15stündigem Stehen bei 16° wurde abgenutscht, der Niederschlag mit Dioxan gewaschen und das Filtrat im Vakuum stark eingeengt, worauf sich eine weitere Menge Jodsäure abschied, die wie oben entfernt wurde. Das rotbraune Filtrat wurde nun im Vakuum zum dicken Sirup eingedampft und der Rückstand in wenig Aceton aufgenommen. Beim Reiben trat Kristallisation ein. Das nach mehrstündigem Stehen abgeschiedene Pulver wurde abgenutscht, mit Aether und wenig Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Mutterlauge gab nach Einengen im Vakuum noch eine kleine Menge desselben Materials. Das leicht rötlich gefärbte Rohprodukt (0,38 g) wurde zur Reinigung mit zirka 1,5 cm³ Wasser und so viel Aceton versetzt, daß in der Hitze eben völlige Lösung eintrat. Die beim Erkalten ausfallenden Kristalle wurden nochmals analog umkristallisiert und im Exsiccator über $CaCl_2$ (ohne Vakuum) getrocknet. Es resultierten 0,28 g analysenreine Säure als farblose Nadeln, die sich beim Erhitzen auf dem Koflerblock bei etwa 220° gelb färben und bei 238—239° unter Dunkelfärbung und starker Gasentwicklung schmelzen. Zur Analyse wurde 1½ Stunden im Hochvakuum bei 90° getrocknet, wobei jedoch kein Gewichtsverlust eintrat.

3,677 mg Subst. gaben 8,125 mg CO_2 und 1,764 mg H_2O (ETH.)
5,398 mg Subst. gaben 0,146 cm³ N_2 (16°, 737 mm).
6,482 mg Subst. in 5 cm Alkohol verbr. 1,670 cm³ 0,01 n KOH (heiß titriert)
$C_{21}H_{23}O_8N$ (417,40) Ber. C 60,43 H 5,55 N 3,36 % Aequiv.-Gew. 417,40
Gef. C 60,30 H 5,37 N 3,10 % Aequiv.-Gew. 388,14

Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{16} = -410{,}4° \pm 2°$ (c = 1,5108 in 60proz. Methanol).

15,10 mg Subst. zu 0,9995 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{16} = -6{,}20° \pm 0{,}02°$.

Die Säure gibt mit Eisen-(III)-chlorid keine Färbung.

Silbersalz.

40 mg Säure wurden in 0,66 cm³ einer stark verdünnten wässerigen Ammoniaklösung (enthaltend 1,73 mg NH_3) gelöst und mit der Lösung von 50 mg $AgNO_3$ (= 1,17 Mol) in 0,35 cm³ Wasser versetzt. Beim Reiben fiel ein weißer Niederschlag aus, der abgenutscht und aus Methanol umkristallisiert wurde. Die farblosen Nädelchen schmolzen bei 205—208° (Zers. und Gelbfärbung von 180° an).

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 35° getrocknet, wonach das Salz noch 1 Mol Kristallwasser enthält.

3,714 mg Subst. gaben 6,387 mg CO_2, 1,599 mg H_2O und 0,738 mg Ag (ETH.)
$C_{21}H_{22}O_8NAg \cdot H_2O$ (542,30) Ber. C 46,51 H 4,47 Ag 19,89 %
Gef. C 46,93 H 4,82 Ag 19,87 %

Methylester.

a) Mit Diazomethan.

0,1 g Säure wurden in 25 cm³ Methanol aufgeschlämmt, bei 16° mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung übergossen und unter öfterem Umschwenken 30 Minuten stehen gelassen, worauf die Kristalle in Lösung gegangen waren. Nach Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand in Chloroform aufgenommen, die Lösung mit $KHCO_3$-Lösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Umkristallisieren aus Methanol gab 96 mg farblose Nadeln von Smp. 98—100°. Zur Analyse wurde zunächst im Hochvakuum bei 80° getrocknet und unmittelbar vor der Verbrennung im Vakuum kurz geschmolzen und im Schweinchen eingewogen.

3,772 mg Subst. gaben 8,454 mg CO_2 und 1,971 mg H_2O (ETH.)
4,758 mg Subst. gaben 0,139 cm³ N_2 (18°; 729 mm)
$C_{22}H_{25}O_8N$ (431,43) Ber. C 61,24 H 5,84 N 3,25 %
Gef. C 61,16 H 5,85 N 3,29 %

Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{16} = -341{,}0° \pm 3°$ (c = 0,7655 in Aceton). 7,670 mg Subst. zu 1,0020 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = -2{,}61° \pm 0{,}02°$. Der Ester ist auch im Hochvakuum nicht unzersetzt destillierbar. Mit Semicarbazid-acetat in Methanol reagiert er nicht.

Die Mikroanalysen wurden teils von Herrn *Dr. A. Schoeller*, Berlin (Sch.), teils im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (ETH.) (Leitung *H. Gubser* und *W. Manser)* ausgeführt.

CURRICULUM VITAE

Als dritter Sohn des Johann Jakob MEYER, Professor für Sanskrit und Germanistik an der Universität Chicago, und der Félicie Agnes, geb. Calonder wurde ich am 25. April 1914 in Chicago geboren. 1920 siedelte meine Familie nach der Schweiz über und ließ sich von 1921 weg dauernd in Chur nieder, wo ich die Primarschule und das Humanistische Gymnasium der Kantonsschule besuchte, welch letztere ich im Sommer 1933 mit dem Maturitätszeugnis verließ. Im gleichen Jahr immatrikulierte ich mich an der Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel für das Studium der Pharmazie. Nach Abschluß des Fachstudiums an der Universität Bern im Herbst 1939 begann ich im Sommer 1940 unter der Leitung von Herrn Professor T. Reichstein an der Pharmazeutischen Anstalt der Universität Basel die vorliegende Arbeit, die ich im Frühjahr 1942 abschloß.

Während meiner Studien besuchte ich die Vorlesungen und Praktika der Herren Professoren:

E. Bürgi, P. Casparis, J. Dettling, F. Fichter, A. Hagenbach, C. Hallauer, T. Reichstein, L. Rosenthaler, H. Rupe, W. Rytz, G. Senn, W. Vischer.